

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/089950 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04,
513/04, A61K 31/435 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)
(C07D 513/04, 277:00, 221:00)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003626

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. April 2004 (06.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 16 659.9 11. April 2003 (11.04.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173,
Ingelheim/Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

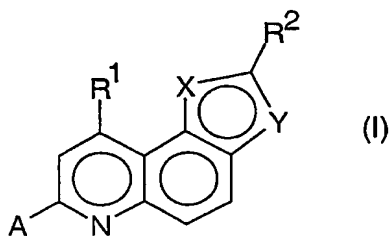
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAUER, Norbert
[DE/DE]; Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen (DE).
DRAHEIM, Henning [DE/DE]; Autunstrasse 20, 55218
Ingelheim (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRICYCLIC HETEROAROMATIC COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: TRICYCLISCHE HETEROAROMATISCHE VERBINDUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to tricyclic heteroaromatic compounds of general formula (I) and the salts thereof, where the structural elements X, Y, A, R¹ and R² are as defined in the description. The invention further relates to the production of said compounds and the use thereof as medicament, in particular as analgesic.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft tricyclische heteroaromatische Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Salze wobei die Strukturelemente X, Y, A, R¹ und R² in der Beschreibung definiert sind. Weiter betrifft die Erfindung die Herstellung dieser Verbindungen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Schmerzmittel.

WO 2004/089950 A1

Tricyclische Heteroaromatische Verbindungen

Die Erfindung betrifft tricyclische heteroaromatische Verbindungen und deren Salze, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Schmerzmittel.

Akute Schmerzen, also kurzzeitige, vorübergehende Schmerzen, klingen in der Regel nach Beseitigung der Ursachen schnell wieder ab und verursachen allenfalls vernachlässigbare Schädigungen an Geweben. Daneben können Schmerzen aber auch längere Zeit andauern. Man spricht dann von einem chronischen Schmerz, der in der Regel mit Gewebsschädigungen, Entzündungen oder anderen Leiden verbunden ist. Erkrankungen, die von chronischem bzw. chronisch wiederkehrendem Schmerz begleitet werden, sind unter anderen Migräne, Neuralgien, Muskelschmerzen und Entzündungsschmerzen. Zu den chronisch neuronalen Schmerzen gehören u.a. postoperative Schmerzen, Gürtelrose, Phantomschmerz, diabetische Neuropathie, Schmerz nach chronischer Nervenkompression sowie Aids und Krebs im Finalstadium.

Man unterscheidet zwischen einem Erstsmerz, auch heller Schmerz bezeichnet, und einem Zweitsmerz, dem sogenannten dunklen oder dumpfen Schmerz. Dem Erstsmerz begegnet man als Sofortschmerz bei Verletzungen. Er wird mit hoher Geschwindigkeit (etwa 20 Meter pro Sekunde) zum Gehirn geleitet. Kommt es bei Verletzungen nicht zum Erstsmerz beobachtet man den Zweitsmerz. Er gelangt viel langsamer (etwa zwei Metern pro Sekunde) zum Gehirn, ist dafür aber beständiger und bleibt als dumpfer Schmerz über längere Zeit bestehen.

Für die Behandlung leichter Schmerzen oder Kopfschmerzen stehen Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder Ibuprofen zur Verfügung. Besonders starke Schmerzen werden mit Opium-verwandten Mitteln wie Codein, Morphin oder ähnlichen Substanzen behandelt. Ihre Aufgabe besteht vor allem darin durch Unterdrückung der Schmerzen die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen.

- 2 -

Opiate und Opioide wirken überwiegend im Zentralnervensystem. Neben ihrer schmerzhemmenden Wirkung können sie auch sedieren (beruhigen), euphorisierend wirken, das Atemzentrum hemmen und den Husten dämpfen. Zu ihnen zählen Substanzen wie Kodein, Morphin, Tilidin und Tramadol.

5

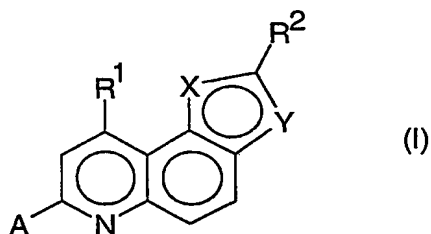
Nichtopioide Schmerzmittel wirken in der Regel im peripheren Nervensystem und sind auch fiebersenkend und entzündungshemmend. Häufig wird den Wirkstoffen ein zusätzlich belebender Stoff wie Koffein beigemischt. Beispiele für solche Schmerzmittel sind Doppel-Spalt, Eudorlin, Migränin, Neuralgin, Thomapyrin,

10 Titralgan, und Vivimed.

Antagonisten eines Calcium Kanals vom N-Typ zur Behandlung und Verhütung von Schmerzen werden in den Internationalen Anmeldungen WO 02/36567, WO 02/36568 und WO 02/36569 beschrieben.

15

Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen und ihre Salze bereit, die zur Linderung von Schmerzen, insbesondere chronischen Schmerzen, geeignet sind. Diese Verbindungen werden durch die allgemeine Formel (I) beschrieben:



20 In dieser Formel (I) bedeuten

X ein Stickstoffatom (N), Sauerstoffatom (O) oder Schwefelatom (S);

Y ein Stickstoffatom, wenn X ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet;

Y ein Stickstoffatom mit einem gebundenen Rest R^3 oder ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom, wenn X ein Stickstoffatom bedeutet;

25 **A** einen unsubstituierten oder substituierten mono-, di- oder tricyclischen aromatischen Rest, der entweder kein oder 1-3 Heteroatome ausgewählt aus der

Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei wenigstens eines der Heteroatome ein Stickstoffatom ist;

R¹ Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom, Amino, (C₁₋₆)Alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, (C₃₋₇)Cycloalkylamino, Di(C₃₋₇)cycloalkylamino, (C₁₋₆)Alkyl-(C₃₋₇)cycloalkylamino, sowie die Heterocycloalkylgruppierungen Acetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Thiomorpholin-S-oxid-4-yl, Thiomorpholin-S-dioxid-4-yl, oder Hexamethylenimino;

R² und **R³** unabhängig voneinander Wasserstoff (H), (C₁₋₈)Alkyl oder (C₃₋₇)Cycloalkyl; und

Der Begriff „Alkyl“ beschreibt sowohl gesättigte als auch ein- oder mehrfach ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoff Radikale. Unter (C_{n-m})Alkylgruppen werden solche verstanden, die n bis m Kohlenstoffatome enthalten, wobei n und m ganze Zahlen darstellen. Wenn nicht anders definiert handelt es sich bei gesättigten Radikalen vorzugsweise um (C₁₋₁₀)Alkylgruppierungen, bei ungesättigte vorzugsweise um (C₂₋₁₂)Alkylgruppen.

Gleichzeitig umfasst der Begriff „Alkyl“ sowohl geradkettige als auch verzweigte Kohlenwasserstoff Radikale. Wenn nicht anders definiert sind geradkettige Radikale vorzugsweise (C₁₋₈)Alkylgruppierungen, verzweigte Radikale vorzugsweise

(C₃₋₁₀)Alkylgruppen.

Wasserstoffatome von Alkylradikalen können teilweise oder vollständig durch Halogenatome ersetzt sein. Beispiele für solche Halogenatome sind die Atome von Fluor, Chlor, Brom und Jod. Sind alle Wasserstoffatome durch Halogene ersetzt, so wird auch von einem „PerhalogenAlkyl“ Radikal gesprochen.

Unter dem Begriff „Cycloalkyl“ werden gesättigte und ein- oder mehrfach ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoff Radikale zusammengefasst, die zyklische, d.h. ringförmig geschlossene Kohlenstoffketten bilden, welche kein aromatisches Ringsystem darstellen. Als (C_{n-m})Cycloalkylgruppen werden solche bezeichnet, deren Ringstruktur von n bis m Kohlenstoffatomen gebildet wird, wobei n und m ganze Zahlen bedeuten, die grösser als 2 sind. Wenn nicht anders definiert handelt es sich bevorzugt um monocyclische (C₃₋₈)Cycloalkylgruppierungen.

Der Begriff „Heterocycloalkyl“ beschreibt Cycloalkyl Radikale deren geschlossene Kette neben Kohlenstoffatomen ein oder mehrere Heteroatome enthält. Diese Heteroatome können Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome sein. Als

- 5 (C_{n-m})Heterocycloalkylgruppen werden solche bezeichnet, deren Ringstruktur von n bis m Atomen gebildet wird, wobei n und m ganze Zahlen bedeuten, die grösser als 3 sind. Wenn nicht anders definiert sind monocyclische (C₄₋₈)- und bicyclische (C₈₋₁₁)Heterocycloalkylgruppierungen bevorzugt. Jeder Ring kann üblicherweise 1 bis 4 Heteroatome enthalten. Die Anknüpfung des Rests an die erfindungsgemässe
- 10 Verbindung kann über jedes Kohlenstoff oder Heteroatom des Ringsystems erfolgen, das die Ausbildung einer stabilen Bindung erlaubt. Beispiele für „Heterocycloalkyl“ Radikale sind Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Indolinyl, Azetidiny, Tetrahydropyranly, Tetrahydrothiopyranly, Tetrahydrofuranly, Hexahydropyrimidinyl,
- 15 Hexahydropyridazinyl, Dihydrooxazolyl, 1,2-thiazinanyl-1,1-dioxid, 1,2,6-Thiadiazinanyl-1,1-dioxid, Isothiazolidinyl-1,1-dioxid und Imidazolidinyl-2,4-dion.

- Der Begriff „Acyl“ beschreibt sowohl gesättigte als auch ein- oder mehrfach ungesättigte Radikale aliphatischer Carbonsäuren, die durch Entfernung der OH-
- 20 Gruppe der Carboxygruppe entstehen. Unter (C_{n-m})Acylgruppen werden solche verstanden, die n bis m Kohlenstoffatome enthalten, wobei n und m für ganze Zahlen stehen. Wenn nicht anders definiert handelt es sich bei gesättigten Radikalen vorzugsweise um (C₁₋₁₀)Acylgruppierungen, bei ungesättigte vorzugsweise um (C₂₋₁₂)Acylgruppen. Gleichzeitig umfasst der Begriff „Acyl“ sowohl geradkettige als
- 25 auch verzweigte Radikale. Geradkettige Radikale sind vorzugsweise (C₁₋₈)Acylgruppierungen, verzweigte Radikale vorzugsweise (C₃₋₁₀)Acylgruppen. Wasserstoffatome dieser Radikale können teilweise oder vollständig durch Halogenatome ersetzt sein. Beispiele hierfür sind die Atome des Fluor, Chlor, Brom und Jod. Sind alle Wasserstoffatome durch Halogenatome ersetzt, so wird von einem
- 30 „PerhalogenAcyl“ Radikal gesprochen.

Begriffe, die sich aus Silben bzw. funktionellen Gruppen, deren Bedeutung aus der Fachliteratur geläufig ist, sowie einer oder mehreren der oben definierten Silben zusammensetzen, beziehen sich auf Radikale, die aus den entsprechenden Strukturelementen aufgebaut sind. So bezeichnen die Begriffe „Alkyloxy“ und „Alkylthio“ Alkylgruppierungen, die über ein Sauerstoff- bzw. Schwefelatom an ein weiteres Strukturelement gebunden sind. Ein „Alkylcarbonyl“ Radikal stellt eine Alkylgruppe dar, die über eine Carbonylgruppe (C=O) an ein anderes Strukturelement gebunden ist. In einer „Acylamino“ Gruppe wird eines der Wasserstoffatome einer Aminogruppe durch eine Acylgruppe ersetzt.

10

In ausgewählten Ausführungsformen der erfindungsgemässen Verbindung stehen sowohl X als auch Y für ein Stickstoffatom.

In anderen Ausführungsformen steht der Rest A für unsubstituiertes oder mit den Resten R⁴, R⁵ und R⁶ substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Furazanyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, oder Pyrrolyl, worin R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff (H), (C₁₋₈)Alkyl, Monofluor(C₁₋₅)alkyl, Difluor(C₁₋₅)alkyl, Trifluor(C₁₋₅)alkyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Fluormethyloxy, Difluormethyloxy, Trifluormethyloxy, (C₃₋₆)Cycloalkyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Carboxy, (C₁₋₆)Alkoxycarbonyl, Amino, (C₁₋₆)Alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, Acetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, (C₁₋₄)Acylamino, (C₁₋₆)Alkyl-(C₁₋₄)Acylamino, Aminocarbonyl, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonyl, Di(C₁₋₆)alkylaminocarbonyl, Acetidin-1-yl-carbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, oder Piperidin-1-yl-carbonyl stehen. Als Rest A bevorzugt ist eine mit 1 bis 3 Substituenten substituierte Phenyl- oder Pyridyl-Gruppierung.

In wieder anderen Ausführungsformen hat der Rest R¹ die Bedeutung Amino, (C₁₋₆)Alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, (C₃₋₇)Cycloalkylamino, Di(C₃₋₇)cycloalkylamino oder (C₁₋₆)Alkyl-(C₃₋₇)cycloalkylamino. Bevorzugte Reste von R¹ sind vor allem solche, die Eigenschaften eines Elektronendonors besitzen.

Bevorzugte Reste R² und R³ sind Wasserstoff, (C₁₋₆)Alkyl oder (C₃₋₆)Cycloalkyl. Bevorzugte Reste R⁴, R⁵ und R⁶ sind Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁₋₃)Alkyl,

Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluormethyloxy, Difluormethyloxy, Trifluormethyloxy, und Di(C₁₋₃)alkylamino.

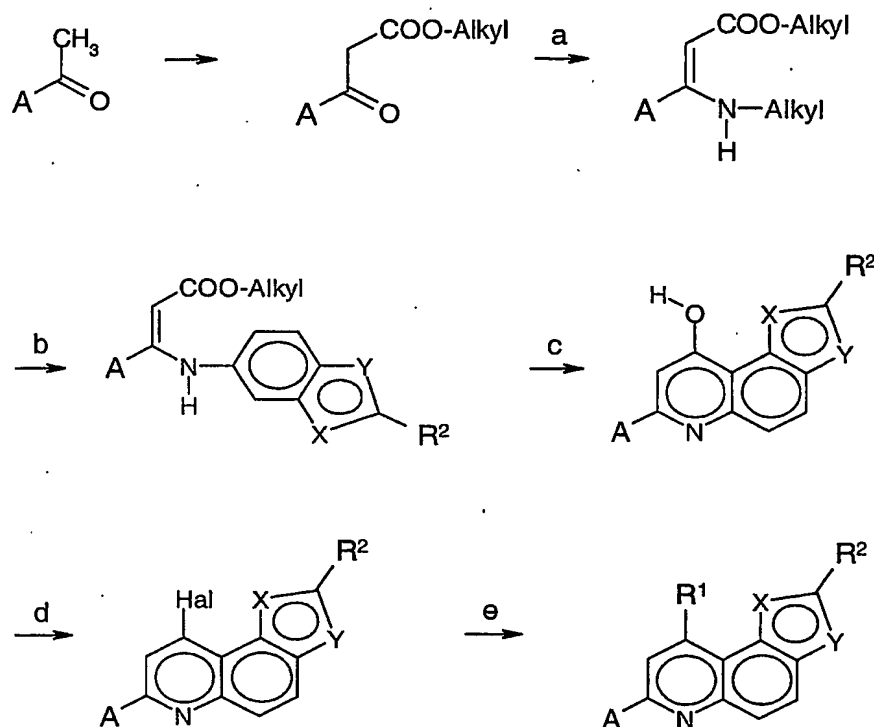
Die Erfindung schliesst auch pharmazeutisch geeignete Derivate der Verbindungen von Formel (I) mit ein. Unter einem „pharmazeutisch geeigneten Derivat“ werden Salze und Vorstufen der Verbindungen von Formel (I) verstanden, die nach Darreichung an einen Patienten, direkt oder indirekt in eine der erfindungsgemässen Verbindungen oder einen ihrer pharmakologisch aktiven Metaboliten umgewandelt werden. Es handelt sich vor allem um Salze, Säuren und Ester der erfindungsgemässen Verbindungen. Von besonderer Bedeutung sind Salze, die sich von pharmazeutisch geeigneten anorganischen oder organischen Säuren oder Basen ableiten. Beispiele sind die Salze mit Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Oxalsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure und Methansulfonsäure.

Vorstufen sind Verbindungen, die im Anschluss an eine einfache chemische Umwandlung Verbindungen der Formel (I) oder eines ihrer pharmakologisch aktiven Metaboliten ergeben. Einfache chemische Umwandlungen umfassen Hydrolyse, Oxidation und Reduktion die z.B. enzymatisch oder metabolisch erfolgen können. Für die vorliegende Erfindung bedeutet dies, dass die Darreichung einer Vorstufe der erfindungsgemässen Verbindungen an einen Patienten zur Umwandlung dieser Vorstufe in eine Verbindung der Formel (I) führt, die dann den gewünschten pharmakologischen Effekt hervorruft.

Verbindungen dieser Erfindung, die ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen, können als Racemate oder racemische Mischungen vorliegen, als isolierte Enantiomere, als diastereomere Mischungen oder als individuelle Diastereomere. Jedes stereogene Kohlenstoffatom kann in der R oder S Konfiguration oder in der Kombination beider Konfigurationen vorliegen. Einige der Verbindungen können auch in tautomerer Formen vorliegen.

- 7 -

Die erfindungsgemässen Verbindungen können beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema hergestellt werden:



- 10 Ein aus dem entsprechenden Acetylderivat herstellbarer 3-oxo-propionsäureester, dessen Carbonylgruppe an den gewünschten Rest A gebunden ist, wird z.B. mit dem Salz eines primären Amins wie N-Methylammonium-acetat zum entsprechenden Acrylsäureesterderivat umgesetzt. Letzteres wird dann mit dem gewünschten Aminoderivat des Benzimidazols, Benzoxazols oder Benzthiazols umgesetzt. Dabei
- 15 wird der durch das primäre Amin eingeführte Rest gegen das entsprechende Radikal des Benzimidazol-, Benzoxazol- oder Benzthiazolderivates ausgetauscht. Anschliessend führt man durch Erhitzen in einem geeigneten Lösungsmittel einen Ringschluss zum entsprechenden Derivat des 3H-imidazo[4,5-f]chinolins, 3H-oxazo[4,5-f]chinolins oder 3H-thiazo[4,5-f]chinolins herbei. Die erhaltene Verbindung
- 20 ist an Position 9 hydroxyliert und kann mit Hilfe von Verbindungen wie Phosphoroxychlorid an dieser Position halogeniert werden bevor sie in einem letzten

Schritt mit dem gewünschten Amin zu einer erfindungsgemässen Verbindung umgesetzt wird. Die nach den einzelnen Verfahrensschritten erhaltenen Zwischenprodukte werden, falls nötig, aufgereinigt.

- 5 Die so hergestellten Verbindungen sind als Arzneimittelwirkstoffe von Interesse, insbesondere zur Herstellung eines Analgetikums zur Linderung bzw. Behandlung von Schmerzen. Diese Wirkung lässt sich anhand eines einfachen Testverfahrens ermitteln, in dem man die Schmerzreaktionen von Tieren beobachtet und quantitativ auswertet. Hierzu wird mit den erfindungsgemäßen Verbindungen wie folgt
- 10 verfahren:
- Männlichen Ratten (Stamm: Chbb-THOM; Gewicht: 200 bis 300 g) werden 20 μ L einer 2%igen Formaldehyd-Lösung in die Plantarregion der rechten Hinterpfote injiziert. Unmittelbar danach werden eine Stunde lang die Anzahl der Flinches (Zuckungen der betroffenen Hinterpfote) und die Dauer des Leckens der betroffenen
- 15 Pfote registriert. Nach jeweils fünf Minuten werden die Werte zu Epochen zusammengefasst und aus diesen Werten Zeit-Wirkungs-Kurven für die Flinches und das Lecken erstellt. Typischerweise werden dabei zwei Phasen der Formalin-Wirkung (Flinches, Lecken) beobachtet: Eine erste Phase von 0 bis 10 Minuten und eine zweite Phase von 10 bis 60 Minuten. Nach der ersten Phase sinken Anzahl der
- 20 Flinches und Dauer des Leckens für eine kurze Zeit gegen Null (Interphase). Aus den Zeit-Wirkungs-Kurven werden die Flächen unter den Kurven für die erste und die zweite Phase ermittelt. Für die Kontrolle, Placebogabe und Substanzdosis werden üblicherweise jeweils fünf Tiere eingesetzt. Die Ergebnisse der Substanzdosen werden mit denen der Kontrolle verglichen, und daraus werden ED₅₀-Werte ermittelt.
- 25 Die ED₅₀ ist die Dosis, bei der die Kontrollwerte um 50% gehemmt sind.

- Die antinocizeptive Wirkung der Verbindungen dieser Erfindung beruht auf einer Blockade von spannungsabhängigen N-Typ Kalziumkanälen. Der Nachweis dieser inhibierenden Wirkung wird elektrophysiologisch mittels Patch-Clamp Technik (siehe:
- 30 Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches ; Hamill et al.; Pflügers Archiv, 391, 1981, 85 – 100) an rekombinanten HEK 293-Zellen, die den N-Typ Kalziumkanal exprimieren, geführt.

- 9 -

So zeigten bei diesen Untersuchungen beispielsweise die Verbindungen der Beispiele 4 und 6 IC_{50} - Werte von 3.6 bzw. 2.0 $\mu\text{Mol/L}$.

Somit können die erfindungsgemässen Verbindungen in Verfahren Verwendung
5 finden, die der Linderung oder Behandlung von Schmerzen dienen, wobei einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge der erfindungsgemässen Verbindung dargereicht wird. Dabei kann es sich um akute Schmerzen handeln, um chronische Schmerzen, neuropathische Schmerzen oder post-operative Schmerzen, sowie um Schmerzen in Zusammenhang mit Migräne, Arthralgie, Neuropathien,
10 Nervenverletzungen, diabetischer Neuropathie, Neurodegeneration, neurotischen Hautkrankheiten, Schlaganfall, Harnblasen Übersensitivität, Reizdarm, Atemwegserkrankungen wie Asthma oder chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, Irritationen der Haut, Augen oder Schleimhäute, Zwölffingerdarm- und Magengeschwüren, Magenentzündung oder anderen
15 Entzündungserkrankungen.

Zur Behandlung von Schmerzen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemässen Verbindungen mit belebenden Stoffen wie Koffein oder anderen schmerzlindernden Wirkstoffen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Schmerzen
20 geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemässen Verbindungen kombiniert werden. Sind unabhängig von der Schmerzbehandlung auch noch weitere medizinische Behandlungen angezeigt, zum Beispiel gegen Bluthochdruck oder Diabetes, so können auch die dafür nötigen Wirkstoffe mit den erfindungsgemässen Verbindungen kombiniert werden.

25 Die zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei intravenöser Gabe zweckmäßigerweise 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 1 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.5 bis 3 mg/kg, jeweils 1 bis 3 x täglich. Hierzu lassen sich die
30 erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke,

- 10 -

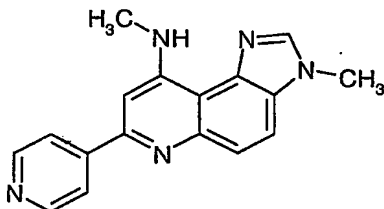
- Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie
- 5 Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

- Erfindungsgemäße Verbindungen werden in den nachfolgenden Beispielen beschrieben. Dem Fachmann ist bewusst, dass diese Beispiele der
- 10 Veranschaulichung des Erfindungsgegenstandes dienen und nicht der Beschränkung der dargestellten allgemeinen technischen Lehre der Erfindung.

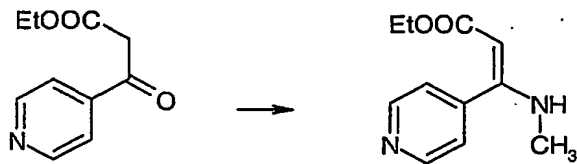
Beispiele

15

Beispiel 1: **3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**



1a. 3-Methylamino-3-(pyridin-4-yl)-acrylsäureethylester



- 20 Eine Lösung von 17.2g (89 mMol) 3-Oxo-3-(pyridin-4-yl)-propionsäureethylester und 41.0g (450 mMol) N-Methylammonium-acetat in 120 ml Ethanol werden eine Stunde zum Rückfluss erhitzt, danach das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird in

- 11 -

ca. 300 ml Dichlormethan gelöst, diese Lösung zweimal mit ca. 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

5 Ausbeute: 98% der Theorie.

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206.25)

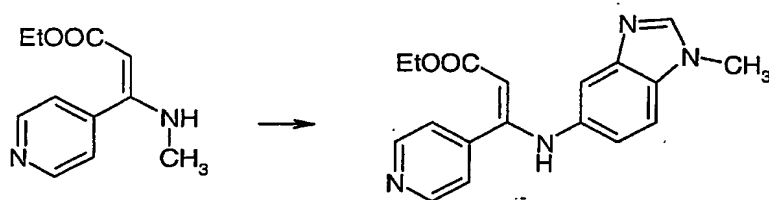
R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 1 : 1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 207$

$(M-H)^- = 205$

10

1b. 3-(1-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl-amino)-3-(pyridin-4-yl)-acrylsäureethylester



Eine Lösung von 619mg (3.0 mMol) 3-Methylamino-3-(pyridin-4-yl)-acrylsäureethylester und 442mg (3.0 mMol) 5-Amino-1-methyl-benzimidazol in einer

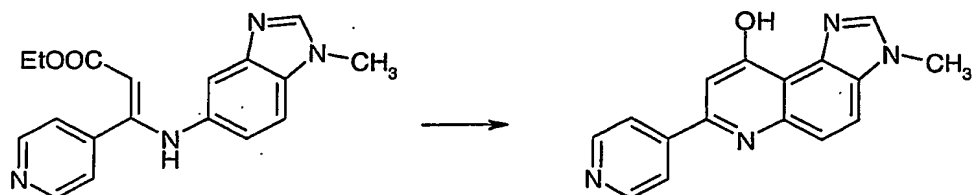
15 Mischung aus 36 ml Dichlormethan und 4 ml Ethanol wird ca. 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird zur Trockne eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2-5% Ethanol) gereinigt.

20 Ausbeute: 26% der Theorie.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$ (322.37)

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

- 12 -

1c. 9-Hydroxy-3-methyl-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin

Zu 20 ml Dowtherm (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D-82024 Taufkirchen, Germany), das unter Rühren auf 250°C erhitzt wurde, werden 1.7g (5.27 mMol) 3-(1-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl-amino)-3-(pyridin-4-yl)-acrylsäureethylester portionsweise zugegeben und eine weitere Stunde bei 250°C gerührt. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit ca. 30 ml Petrolether verdünnt, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit ca. 30 ml Petrolether nachgewaschen und getrocknet.

10 Ausbeute: 82% der Theorie.

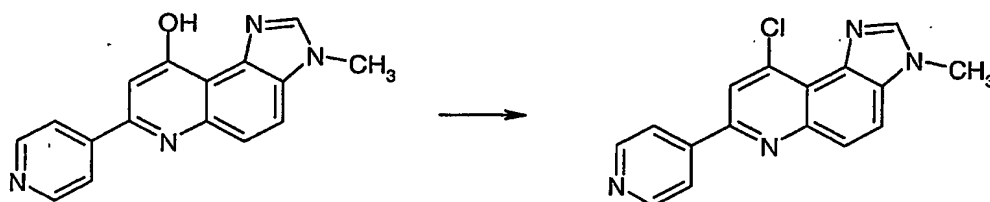
$C_{16}H_{12}N_4O$ (276.30)

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 277$

$(M-H)^- = 275$

15 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 3.95$ (s, 3H); 6.42 (s, 1H); 7.90 (d, 2H); 8.03 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.81 (d, 2H); 11.77 (s, 1H) ppm.

1d. 9-Chlor-3-methyl-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin

20 1.2g (276 mMol) 9-Hydroxy-3-methyl-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin werden in 15 ml Phosphoroxychlorid eine Stunde bei 50°C gerührt. Dann wird das Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit gesättigter

- 13 -

Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, in einer Mischung aus Dichlormethan und Ethanol (9 : 1) gelöst, die Lösung filtriert und erneut eingeeengt. Man erhält das Produkt so als kristallinen Feststoff.

5

Ausbeute: 23% der Theorie.

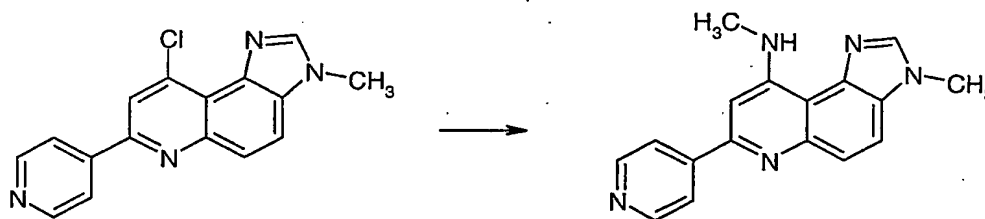
$C_{16}H_{11}ClN_4$ (294.75)

R_f -Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ = 4.04 (s, 3H); 8.31 (d, 2H); 8.36 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.80 (d, 2H) ppm.

10

1e. 3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin



15

Eine 33%ige Lösung von Methylamin in Ethanol (3 ml) wird mit 15 ml Ethanol verdünnt, dann werden 270 mg (0.92 mMol) 9-Chlor-3-methyl-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin hinzugefügt und dieses Gemisch 6 Stunden in einer Roth-Bombe auf 120°C erhitzt. Es wird dann bis zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2 – 7% Ethanol) gereinigt.

20

Ausbeute: 17% der Theorie.

$C_{17}H_{15}N_5$ (289.34)

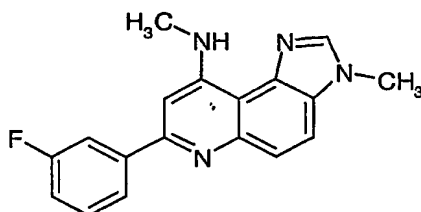
R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ = 3.20 (d, 3H); 4.02 (s, 3H); 7.20 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 8.46 (s, 1H); 8.72 (d, 2H); 8.92 (s, 1H) ppm.

25

IC_{50} -Wert: 9.9 μM

5 Beispiel 2: **7-(3-Fluorphenyl)-3-methyl-9-methylamino-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei im letzten Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Methyamin-Lösung umgesetzt wird.

10

Ausbeute: 41% der Theorie.

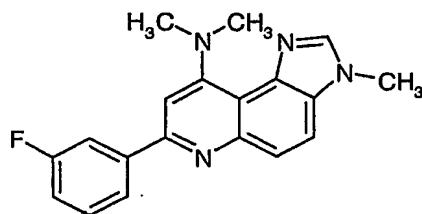
$C_{18}H_{15}FN_4$ (306.35)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 307$

15 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 3.20$ (d, 3H); 4.01 (s, 3H); 7.12 (s, 1H); 7.28 (dt, 1H); 7.55 (q, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.08 (dt, 1H); 8.12 (d, 1H), 8.41 (s, 1H); 8.73 (q, 1H) ppm.

IC_{50} -Wert: 15.2 μM

20 Beispiel 3: **9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**



- 15 -

Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-Lösung umgesetzt wird.

Ausbeute: 25% der Theorie.

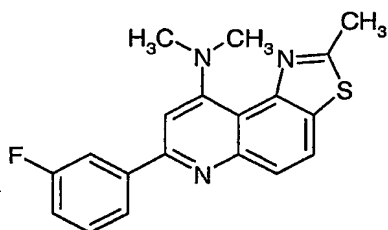
$C_{19}H_{17}FN_4$ (320.37)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 321$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 3.08$ (s, 6H); 3.99 (s, 3H); 7.30 (dt, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.58 (q, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.05 – 8.12 (m, 2H); 8.33 (s, 1H) ppm.

IC₅₀-Wert: biphasisch

Beispiel 4: **9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-2-methyl-thiazolo[4,5-f]chinolin**



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-2-methyl-thiazolo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-Lösung umgesetzt wird.

20

Ausbeute: 36% der Theorie.

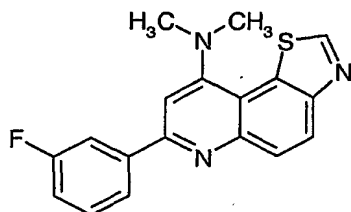
$C_{19}H_{16}FN_3S$ (337.42)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 338$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.92$ (s, 3H); 3.05 (s, 6H); 7.32 (dt, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.59 (q, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.05 – 8.15 (m, 2H); 8.30 (d, 1H) ppm.

25

IC₅₀-Wert: 3.6 μM

Beispiel 5: 9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-thiazolo[5,4-f]chinolin

- 5 Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-thiazolo[5,4-f]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-Lösung umgesetzt wird.

Ausbeute: 52% der Theorie.

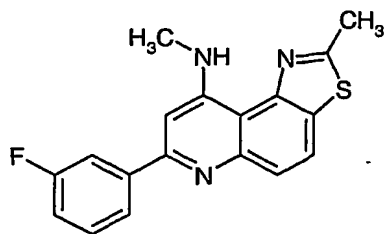
- 10 $C_{18}H_{14}FN_3S$ (323.39)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 324$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.91$ (s, 6H); 7.36 (dt, 1H); 7.61 (q, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.13 – 8.22 (m, 3H); 8.40 (d, 1H); 9.52 (s, 1H) ppm.

IC₅₀-Wert: 14.3 μM

15

Beispiel 6: 7-(3-Fluorphenyl)-2-methyl-9-methylamino thiazolo[4,5-f]chinolin

- 20 Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-2-methyl-thiazolo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Methylamin-Lösung umgesetzt wird.

- 17 -

Ausbeute: 56% der Theorie.

$C_{18}H_{14}FN_3S$ (323.39)

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 9 : 1)

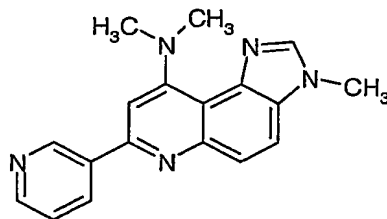
5 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 324$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.97$ (s, 3H); 3.18 (d, 3H), 7.14 (s, 1H); 7.30 (dt, 1H); 7.57 (q, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.05 – 8.15 (m, 2H); 8.23 (d, 1H); 9.13 (q, 1H) ppm.

IC_{50} -Wert: 2.0 μM

10

Beispiel 7: **9-Dimethylamino-3-methyl-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**



15 Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-3-methyl-3H-7-(pyridin-3-yl)-imidazo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-Lösung umgesetzt wird.

Ausbeute: 7.6% der Theorie.

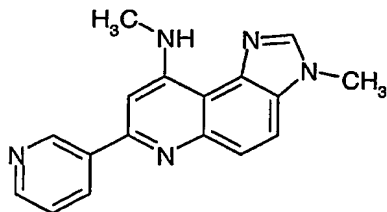
$C_{18}H_{17}N_5$ (303.37)

20 Massenspektrum: $M^+ = 303$

$(M+H)^+ = 304$

- 18 -

Beispiel 8: **3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-3-methyl-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Methylamin-Lösung
5 umgesetzt wird.

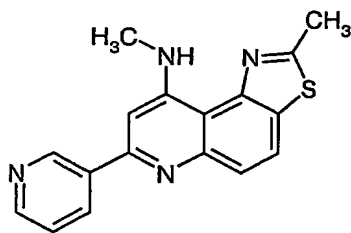
Ausbeute: 15% der Theorie.

$C_{17}H_{15}N_5$ (289.34)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 290$

10 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 3.20$ (d, 3H); 4.01 (s, 3H); 7.15 (s, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.58 (dt, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.80 (m, 1H); 9.41 (s, 1H) ppm.

15 Beispiel 9: **2-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin**



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-2-methyl-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Methylamin-Lösung umgesetzt wird.

- 19 -

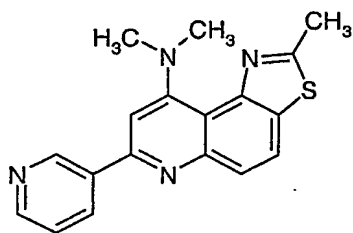
Ausbeute: 19% der Theorie.

$C_{17}H_{14}N_4S$ (306.37)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 307$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.99$ (s, 3H); 3.20 (d, 3H); 7.20 (s, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.60 (dt, 1H); 8.65 (d, 1H); 9.20 (m, 1H); 9.42 (s, 1H) ppm.

Beispiel 10: **9-Dimethylamino-2-methyl-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin**



10

Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-2-methyl-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-Lösung umgesetzt wird.

15 Ausbeute: 14% der Theorie.

$C_{18}H_{16}N_4S$ (320.42)

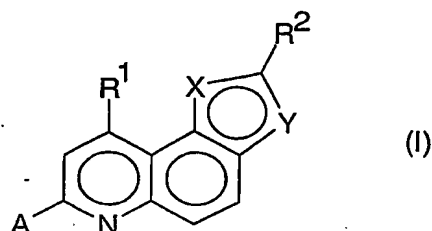
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 321$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.92$ (s, 3H); 3.05 (s, 6H); 7.05 (s, 1H); 7.08 (m, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.61 (dt, 1H); 8.68 (m, 1H); 9.43 (s, 1H) ppm.

20

Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I) und ihre Salze,



- 5 worin die Elemente X, Y, A, R¹, R² und R³ bedeuten:

X ein Stickstoffatom (N), Sauerstoffatom (O) oder Schwefelatom (S);

Y ein Stickstoffatom, wenn X ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet;

- 10 Y ein Stickstoffatom mit einem gebundenen Rest R³ oder ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom, wenn X ein Stickstoffatom bedeutet;

A einen unsubstituierten oder substituierten mono-, di- oder tricyclischen aromatischen Rest, der entweder kein oder 1-3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei

15 wenigstens eines der Heteroatome ein Stickstoffatom ist;

R¹ Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom, Amino, (C₁₋₆)Alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, (C₃₋₇)Cycloalkylamino, Di(C₃₋₇)cycloalkylamino, (C₁₋₆)Alkyl-(C₃₋₇)cycloalkylamino, Acetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolin-1-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolin-1-yl, Pyrazolidin-1-yl, Pyrazolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Thiomorpholin-S-oxid-4-yl, Thiomorpholin-S-dioxid-4-yl, oder Hexamethylenimino; und

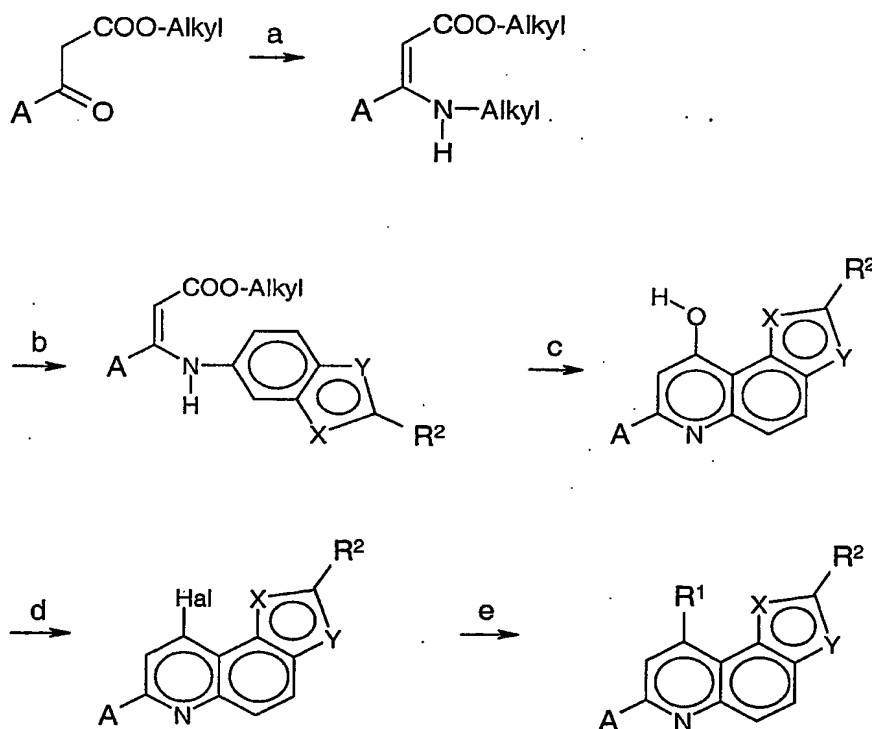
20 R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁₋₈)Alkyl, oder (C₃₋₇)Cycloalkyl.

- 25 2. Die Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Rest A unsubstituiertes oder mit den Resten R⁴, R⁵ und R⁶ substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl,

- Isoxazolyl, Furazanyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, oder Pyrrolyl bedeutet, worin R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁₋₈)Alkyl, Monofluor(C₁₋₅)alkyl, Difluor(C₁₋₅)alkyl, Trifluor(C₁₋₅)alkyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁₋₆)Alkoxy, Fluormethyloxy, Difluormethyloxy, Trifluormethyloxy, (C₃₋₆)Cycloalkyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Carboxy, (C₁₋₆)Alkoxycarbonyl, Amino, (C₁₋₆)Alkylamino, Di(C₁₋₆)alkylamino, Acetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, (C₁₋₄)Acylamino, (C₁₋₆)Alkyl-(C₁₋₄)Acylamino, Aminocarbonyl, (C₁₋₆)Alkylaminocarbonyl, Di(C₁₋₆)alkylaminocarbonyl, Acetidin-1-yl-carbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl oder Piperidin-1-yl-carbonyl stehen.
3. Die Verbindung von Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet dass der Rest A Pyridyl oder Fluorphenyl bedeutet.
 4. Die Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass dem Rest R¹ die Bedeutung Amino, Methylamino oder Dimethylamino zukommt.
 5. Die Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Rest R² für Methyl steht.
 6. Die Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Rest R³ für Methyl steht.
 7. Verbindung von Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen
 - 3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;
 - 7-(3-Fluorphenyl)-3-methyl-9-methylamino-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;
 - 9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;
 - 9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-2-methyl-thiazolo[4,5-f]chinolin;
 - 9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-thiazolo[5,4-f]chinolin;
 - 7-(3-Fluorphenyl)-2-methyl-9-methylamino thiazolo[4,5-f]chinolin;
 - 9-Dimethylamino-3-methyl-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;
 - 3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;
 - 2-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin; und
 - 9-Dimethylamino-2-methyl-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin.

- 22 -

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass ein 3-Oxo-Propionsäureester, dessen Carbonylgruppe an den gewünschten Rest A gebunden ist, gemäss dem folgenden Reaktionsschema zu einer erfindungsgemässen Verbindung umgesetzt wird, wobei



- Verfahrensschritt a in Gegenwart eines primären Amins abläuft;
 Verfahrensschritt b in Gegenwart des gewünschten Aminoderivates von Benzimidazol, Benzoxazol oder Benzthiazol;
 Verfahrensschritt c in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels;
 Verfahrensschritt d in Gegenwart eines Halogenierungsmittels; und
 Verfahrensschritt e in Gegenwart des gewünschten Amins.
9. Verwendung der Verbindung von Anspruch 1 als Arzneimittelwirkstoff.

- 23 -

10. Verwendung gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich beim Arzneimittelwirkstoff um ein Analgetikum handelt.
11. Verwendung der Verbindung von Anspruch 1 zur Herstellung eines
5 Arzneimittels zur Linderung oder Behandlung von Schmerzen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 C07D513/04 A61K31/435 //(C07D471/04,235:00,221:00),(C07D513/04,277:00,221:00)														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>EP 0 187 705 A (NORWICH EATON PHARMA) 16 July 1986 (1986-07-16) the whole document</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 3 947 434 A (SNYDER JR HARRY R ET AL) 30 March 1976 (1976-03-30) the whole document</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 02/36567 A (ASTRAZENECA AB ; KEMP LUCIUS (US); MCCAULEY JOHN (US); CHAPDELAINE MAR) 10 May 2002 (2002-05-10) cited in the application the whole document</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	EP 0 187 705 A (NORWICH EATON PHARMA) 16 July 1986 (1986-07-16) the whole document	1-11	A	US 3 947 434 A (SNYDER JR HARRY R ET AL) 30 March 1976 (1976-03-30) the whole document	1-11	A	WO 02/36567 A (ASTRAZENECA AB ; KEMP LUCIUS (US); MCCAULEY JOHN (US); CHAPDELAINE MAR) 10 May 2002 (2002-05-10) cited in the application the whole document	1-11
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	EP 0 187 705 A (NORWICH EATON PHARMA) 16 July 1986 (1986-07-16) the whole document	1-11												
A	US 3 947 434 A (SNYDER JR HARRY R ET AL) 30 March 1976 (1976-03-30) the whole document	1-11												
A	WO 02/36567 A (ASTRAZENECA AB ; KEMP LUCIUS (US); MCCAULEY JOHN (US); CHAPDELAINE MAR) 10 May 2002 (2002-05-10) cited in the application the whole document	1-11												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.														
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family										
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family													
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report												
2 August 2004		11/08/2004												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fritz, M												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/003626

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0187705	A	16-07-1986	CA 1263378 A1	28-11-1989
			EP 0187705 A2	16-07-1986
			JP 61210085 A	18-09-1986
			US 4716168 A	29-12-1987
US 3947434	A	30-03-1976	US 3919238 A	11-11-1975
			AU 475718 B2	02-09-1976
			AU 6523674 A	04-09-1975
			BE 816003 A1	06-12-1974
			DE 2427409 A1	09-01-1975
			DK 301974 A ,B,	03-02-1975
			FR 2232313 A1	03-01-1975
			GB 1398508 A	25-06-1975
			IL 44141 A	31-08-1976
			JP 50019777 A	01-03-1975
			NL 7404135 A	10-12-1974
			SE 391925 B	07-03-1977
			SE 7405652 A	09-12-1974
			ZA 7400683 A	24-09-1975
WO 0236567	A	10-05-2002	AU 1289502 A	15-05-2002
			EP 1339688 A1	03-09-2003
			JP 2004513116 T	30-04-2004
			WO 0236567 A1	10-05-2002
			US 2004077644 A1	22-04-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003626

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/04 C07D513/04 A61K31/435
 //(C07D471/04, 235:00, 221:00), (C07D513/04, 277:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 187 705 A (NORWICH EATON PHARMA) 16. Juli 1986 (1986-07-16) das ganze Dokument	1-11
A	US 3 947 434 A (SNYDER JR HARRY R ET AL) 30. März 1976 (1976-03-30) das ganze Dokument	1-11
A	WO 02/36567 A (ASTRAZENECA AB ; KEMP LUCIUS (US); MCCAULEY JOHN (US); CHAPDELAINE MAR) 10. Mai 2002 (2002-05-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. August 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/08/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003626

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0187705	A	16-07-1986	CA 1263378 A1	28-11-1989
			EP 0187705 A2	16-07-1986
			JP 61210085 A	18-09-1986
			US 4716168 A	29-12-1987
US 3947434	A	30-03-1976	US 3919238 A	11-11-1975
			AU 475718 B2	02-09-1976
			AU 6523674 A	04-09-1975
			BE 816003 A1	06-12-1974
			DE 2427409 A1	09-01-1975
			DK 301974 A ,B,	03-02-1975
			FR 2232313 A1	03-01-1975
			GB 1398508 A	25-06-1975
			IL 44141 A	31-08-1976
			JP 50019777 A	01-03-1975
			NL 7404135 A	10-12-1974
			SE 391925 B	07-03-1977
			SE 7405652 A	09-12-1974
			ZA 7400683 A	24-09-1975
WO 0236567	A	10-05-2002	AU 1289502 A	15-05-2002
			EP 1339688 A1	03-09-2003
			JP 2004513116 T	30-04-2004
			WO 0236567 A1	10-05-2002
			US 2004077644 A1	22-04-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1487	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/003626	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 06/04/2004	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11/04/2003
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. 1.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld II).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

- b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/04 C07D513/04 A61K31/435
 //(C07D471/04,235:00,221:00),(C07D513/04,277:00,221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 187 705 A (NORWICH EATON PHARMA) 16. Juli 1986 (1986-07-16) das ganze Dokument	1-11
A	US 3 947 434 A (SNYDER JR HARRY R ET AL) 30. März 1976 (1976-03-30) das ganze Dokument	1-11
A	WO 02/36567 A (ASTRAZENECA AB ; KEMP LUCIUS (US); MCCAULEY JOHN (US); CHAPDELAINE MAR) 10. Mai 2002 (2002-05-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. August 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/08/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003626

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0187705	A	16-07-1986	CA 1263378 A1	28-11-1989
			EP 0187705 A2	16-07-1986
			JP 61210085 A	18-09-1986
			US 4716168 A	29-12-1987
<hr/>				
US 3947434	A	30-03-1976	US 3919238 A	11-11-1975
			AU 475718 B2	02-09-1976
			AU 6523674 A	04-09-1975
			BE 816003 A1	06-12-1974
			DE 2427409 A1	09-01-1975
			DK 301974 A ,B,	03-02-1975
			FR 2232313 A1	03-01-1975
			GB 1398508 A	25-06-1975
			IL 44141 A	31-08-1976
			JP 50019777 A	01-03-1975
			NL 7404135 A	10-12-1974
			SE 391925 B	07-03-1977
			SE 7405652 A	09-12-1974
			ZA 7400683 A	24-09-1975
<hr/>				
WO 0236567	A	10-05-2002	AU 1289502 A	15-05-2002
			EP 1339688 A1	03-09-2003
			JP 2004513116 T	30-04-2004
			WO 0236567 A1	10-05-2002
			US 2004077644 A1	22-04-2004
<hr/>				